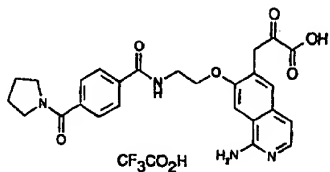
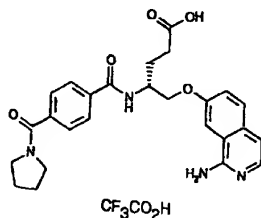




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 217/24, 401/12, 401/14, A61K 31/47</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/47503</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月23日 (23.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01309</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月17日 (17.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/70771 1998年3月19日 (19.03.98) 特願平10/197133 1998年7月13日 (13.07.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)[JP/JP] 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中川忠清(NAKAGAWA, Tadakiyo)[JP/JP] 牧野眞吾(MAKINO, Shingo)[JP/JP] 鷺 和之(SAGI, Kazuyuki)[JP/JP] 高柳 大(TAKAYANAGI, Masaru)[JP/JP] 栢原孝志(KAYAHARA, Takashi)[JP/JP] 竹花俊二(TAKEHANA, Shunji)[JP/JP] 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: AMINOISOQUINOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 アミノイソキノリン誘導体

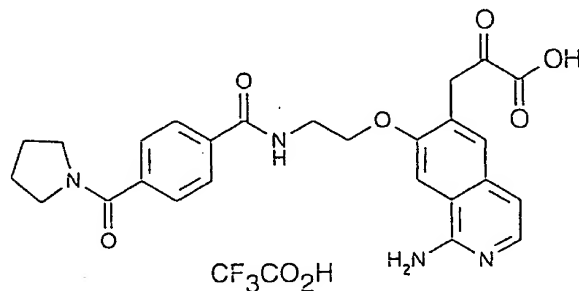
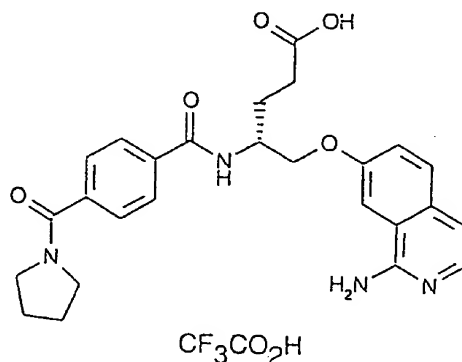


(57) Abstract

Aminoisoquinoline derivatives represented by formulae (I and II), analogs thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same. Because of having excellent inhibitory effects on activated blood coagulation factor X, these compounds are useful as active ingredients in anticoagulants or preventives/remedies for thrombosis or embolism.

(57)要約

下記の式で表されるアミノイソキノリン誘導体、その類縁体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。これらの化合物は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防、治療剤の有効成分として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM トルクメニスタン
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	ML マリ	TR トルコ
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MW マラウイ	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IN インド	NL オランダ	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IS アイスランド	NO ノルウェー	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	IT イタリア	NZ ニュージーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	JP 日本	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KE ケニア	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KP 北朝鮮	RU ロシア	
	KR 韓国		

## 明細書

## アミノイソキノリン誘導体

## 発明の背景

本発明は活性化血液凝固第Ⅹ因子を阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な新規アミノイソキノリン誘導体及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤に関するものである。適応する前記疾病として例えば脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTR）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などが挙げられる。

生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加する傾向にあり、その治療の社会的重要性はますます高まっている。抗血液凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている。

従来、血栓形成抑制剤として抗トロンビン剤の開発が行われてきたが、トロンピンは凝固反応の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの活性化を司るばかりでなく、血小板の活性化及び凝集にも深く関与していることから、その阻害は出血傾向をきたす危険のあることが知られていた。また、経口投与でのbioavailabilityが低く、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市さ

れていない。

活性化血液凝固第X因子は外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置し、トロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的にかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある [Tidwell, R.; Webster, W. P.; Shaver, S. R.; Geratz, J. D. トロンボシスリサーチ (THROMBOSIS RESEARCH) 19巻、339-349ページ、1980年]。

#### 発明の開示

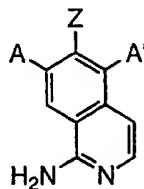
本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、経口投与可能な活性化血液凝固第X因子に特異的な阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記化合物を含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防、治療剤を提供することを目的とする。

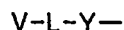
本発明者らは、前記実状を鑑み、種々研究を行った結果、ある特定の新規アミノイソキノリン誘導体が優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を示し、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は、下記一般式(1)で示されるアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。



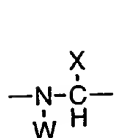
(1)

一般式(1)中、Aは下式(2)の有機基を示し、A'は水素原子を示すか、  
または、A'は下式(2)の有機基を示し、Aは水素原子を示す。

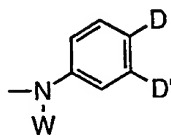


(2)

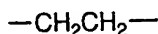
式(2)中、Lは下式(3)から(6)のいずれかの有機基を示す。



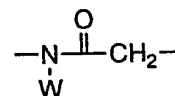
(3)



(4)



(5)



(6)

式(3)、(4)、(6)中、Wは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数5～12のアラルキル基もしくは炭素数2～4のカルボキシアルキルスルホン基を示す。

Wとしては例えば、水素原子、メチル基、ベンジル基などが挙げられる。

式(4)中、D又はD' いずれか一方が式(2)中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示す。

式(3)中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としてはカルボキシル基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホンオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数7～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数7～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数8～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジル

オキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～5のアルキル基があげられる。

また式(3)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、もしくはテトラメチレン基を示す。

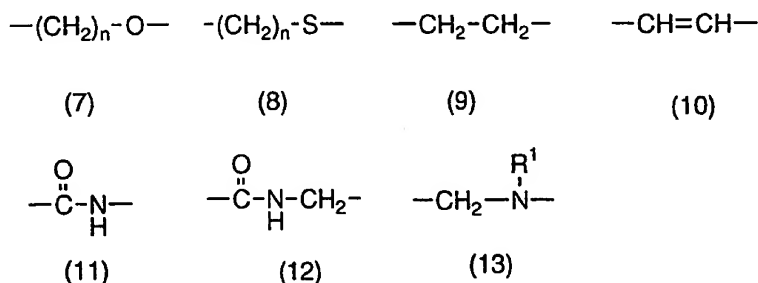
Lが式(3)から(5)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基、置換基を有していてもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、ピリジンカルボニル、チオフェンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基を示す。

Lが式(6)の有機基の場合、Vは置換基を有してもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(3)～(6)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～7のトリアルキルアミノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～9のアシルピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数

2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のピペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数6～9のピペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基または炭素数3～5のジアルキルグアニノ基が挙げられる。

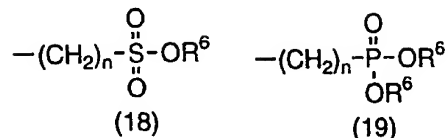
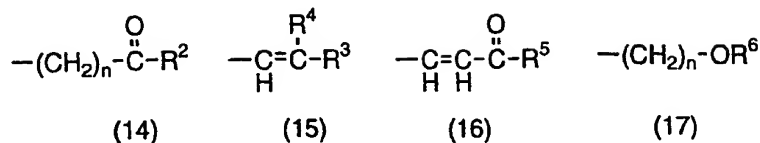
式(2)中、Yは下式(7)～(13)のいずれかを示す。



式(7)、(8)中、nは1または2の整数を示し、式(13)中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基などが挙げられる。

Zは水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基、アミノ基または下式

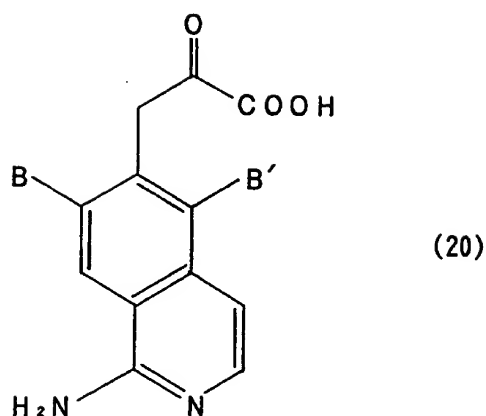
(14) ~ (19) のいずれかを示す。



(式(14)、(17)~(19)中、nは0~3の整数を示し、式(14)中、R<sup>2</sup>は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシ基、炭素数5~12のアラルキル基を示す。式(15)中、R<sup>3</sup>は、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシ基、炭素数5~12のアラルキル基を示し、R<sup>4</sup>は、水素原子、炭素数2~7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数2~7のアルキルカルボニルアミノ基を示す。式(16)中、R<sup>5</sup>は、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシ基、炭素数5~12のアラルキル基を示す。(17)~(19)中、R<sup>6</sup>は、水素原子、炭素数1~6のアルキル基を示す。)

本発明は、又、下記一般式(20)で表され、かつ活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を有するアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。





〔式中、B又はB'のいずれか一方が油溶性有機基を表し、残りの基が水素原子を表す。〕

本発明は、又、上記アミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記アミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明においてアルキルは分岐、環を含んでいてもよい。例えばアルキル基にはシクロヘキシルメチル基等が含まれる。アリールとは芳香族炭化水素環基のみならず、O、N及びSから選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環基をも示している。アリール基を具体的に挙げると、フェニル、ビリジル、イミダゾール、ピローリル基等があり、例えばアリールアルケニル基には、2-(4-ビリジル)ビニル基等が含まれる。またジアルキルアミノ基とはN,N-ジアルキルアミノ基およびN,N'-ジアルキルアミノ基を示している。ジアルキルカルバモイル基、ジアルキルアミノ基、トリアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノスルホニル基、ジアルキルグアニジノ基において二つのアルキル基は結合して環を構成してもよい。またこのときCH<sub>2</sub>の1つがO、NH、Sで置換されていてもよい。たとえ

ばジアルキルカルバモイル基を具体的に挙げると1-ピロリジンカルボニル基等が、ジアルキルアミノ基を具体的に挙げると2-イミダゾリン-2-イル基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基等が、ジアルキルグアニジノ基にはイミダゾリン-2-アミノ基等が含まれる。またアシルとはアルキルカルボニルのみならずアリールカルボニルをも含んでいる。例えば炭素数1~8のアシル基にはベンゾイル基等が含まれる。またアルコキシ基にはシクロヘキシルオキシ基、フェノキシ基等が含まれ、アルコキシカルボニル基にはベンジルオキシカルボニル基等が含まれる。

また、本発明化合物は不斉炭素有する場合があり、本発明化合物には幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明では、上記化合物のうち、一般式(1)中、特にAが式(2)の有機基を示すのが好ましい。

一般式(2)中、Vとしては、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニル基、置換基を有していてもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジンカルボニル、フェニルアセチル、ピリジンカルボニル、チオフェンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよいベンゾイル、置換基を有していてもよいピペリジンカルボニル、置換基を有していてもよいピリジンカルボニルであり、さらに好ましくは置換基を有するベンゾイルと置換基を有するピペリジンカルボニルである。

又、式(2)中、Vが置換基を有する場合の置換基としては例えば、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、ジメチルカルバモイル基、N,N-ジメチルアミノ基、1-ピロリジンカルボニル基、2-(4-ピリジル)エチル基、4-イミノ(ピロリジン-1-イル)基、ベンゾ

イル基、もしくは4-ピリジル基などが好ましいものとして挙げられる。又、グアニジノ基も好ましい。

一般式(2)中、Lは式(3)又は(5)であるのが好ましく、特に式(3)であるのが好ましい。Xが置換基を有する場合の置換基としては例えば、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、4-ビペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ基、4-ビペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ピロリジルオキシ基、イソプロピル基、3-インドリル基、ヨウ素原子などが挙げられる。

式中、Wが、水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、Xが、水素原子、炭素数2~3のカルボキシアルキル基、又は炭素数3~10のアルコキシカルボニルアルキル基であるのが好ましく、Wが水素原子で、Xが水素原子、カルボキシエチル基又はエトキシカルボニルエチル基であるのがより好ましい。

一般式(2)中、Yが式(7)であるのが好ましく、式中、nが1の整数を示すのがより好ましい。

一般式(1)中、Zが水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン基または式(14)、(15)のいずれかを示し、式(14)中、nが1または2の整数を示し、R<sup>2</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシル基又は炭素数5~12のアラルキル基を示すであるのが好ましい。このうち、Zが、水素原子、又は式(14)であるのが好ましく、式中、R<sup>2</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基であるのがより好ましい。特にカルボキシル基が好ましい。

又、Zが式(15)であるのが好ましく、式中、 $R^3$ が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基であり、 $R^4$ が水素原子であるのが好ましい。特に、 $R^3$ がカルボキシル基であるのが好ましい。

又、Zとしては、水素原子、ヨウ素原子、メチル基、2-カルボキシル-2-オキソエチル基が好ましい。

一般式(20)中、B又は $B'$ が表わす油溶性有機基は、一般式(20)で表される化合物に活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を付与する基である。本発明では、Bが油溶性有機基で $B'$ が水素原子であるのが好ましい。

油溶性有機基としては、イソキノリン環に結合する結合基と末端芳香族基及び／又は複素環基とを含む基であって、基全体として油溶性の有機基があげられる。ここで、結合基としては、酸素原子や窒素原子を含んでいてもよいアルキレン基やオキシアルキレン基などの脂肪族の有機基があげられ、末端芳香族基及び／又は複素環基としては、フェニル基、ナフチル基、ピペリジン基やピリジン基などがあげられる。油溶性有機基としては、上記式(2)で表されるものが好ましい。

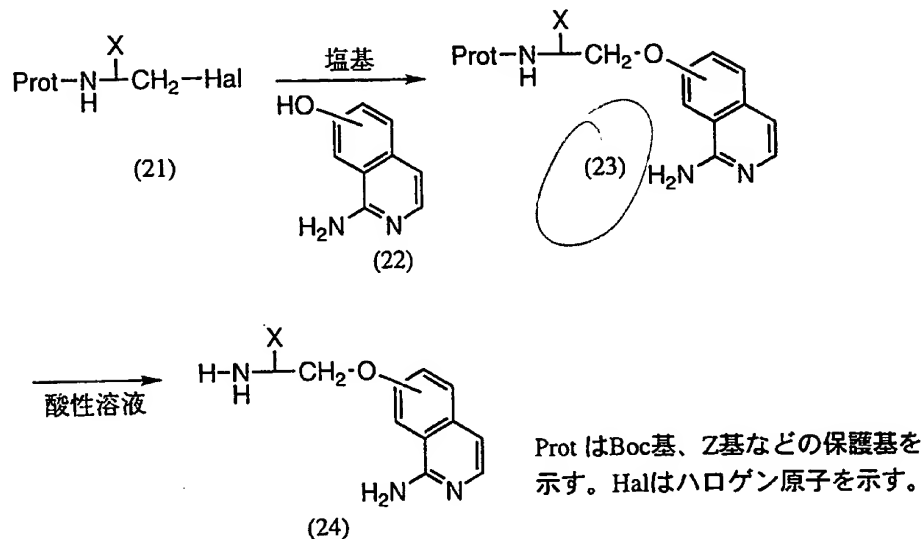
又、一般式(20)で表される化合物が活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を有するか否かは、本件明細書の実施例に記載の方法により容易に決定することができる。

以下に本発明(1)及び(20)の代表的な製造法を説明する。

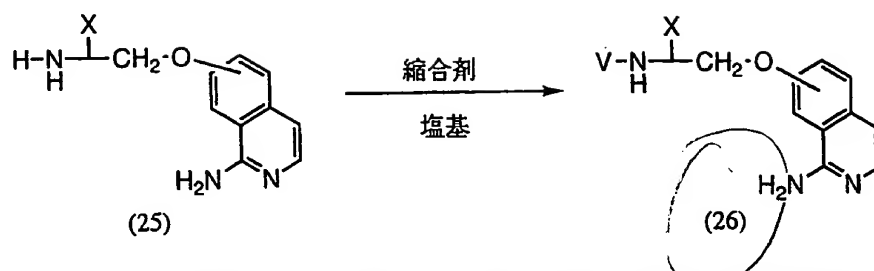
すなわち、窒素上を例えばベンジルオキシカルボニル基或いはトートキシカルボニル基等で保護したアミノアルキルハライド(21)に、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えば炭酸カリウム等の塩基存在下、5、6、または7位のいずれかにヒドロキシル基を有する1-アミノイソキノリン(22)を作用させることによりアミノイソキノリン誘導体(23)を得ることができる。そして得られたアミノイソキノリン誘導体(23)の窒素上の保護基は、例えば4規定塩化水素のジオキサン溶液等酸性溶液中で脱保護することによりアミン

(24)を得ることができる。

アミノアルキルハライド(21)は例えばN末保護アミノ酸のカルボキシル基を変換することによっても製造できる。ヒドロキシイソキノリンは、例えば実施例1、2に示すようにして合成することができる。



続いて、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、アミン(24)に、例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、縮合剤を作用させることによる、カルボン酸との縮合や、例えばスルホニルハライドを作用させることによるスルホニル化を行うことにより、一般式(1)において、AまたはA'が、Yが前記式(7)、Lが前記式(3)で表せられる有機基(2)を表し、Zが水素原子で表せられるアミノイソキノリン誘導体(25)を得ることができる。



このようにして製造される一般式(1)及び(20)で表される化合物およびその塩は、公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、各種クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式(1)及び(20)で示されるアミノイソキノリン誘導体の塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、リンゴ酸、トシル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

一般式(1)及び(20)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるアミノイソキノリン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは燐酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式(1)及び(20)で示されるアミノイソキノリン誘導体を抗凝固剤として使用する場合の投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量

は患者の年齢、体重、状態、および投与方法によって異なるが、成人への一日当りの投与量としては、通常、経口投与の場合で0.01～1000mg、好ましくは0.1～50mgであり、非経口投与の場合で1μg～100mg、好ましくは0.01～10mgである。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1 N-[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成  
工程1 5-メトキシイソキノリンの合成

5-ヒドロキシイソキノリン5.6g (38.6mmol)をDMF70mlに溶解させ、ヨウ化メチル2.63ml (38.6mmol)、炭酸カリウム7.99g (57.9mmol)を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.5g (15.7mmol) 収率 41%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (3H, s), 6.99 (1H, dd), 7.50 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.48 (1H, d), 9.10 (1H, s)

工程2 1-アミノ-5-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩の合成

5-メトキシイソキノリン900mg (5.66mmol)をキシレン20ml溶解させ、N,N,N',N'-テトラメチレンジアミン4.26ml (28.3mmol)、ナトリウムアミド1.17g (30.0mmol)を加え140℃で1時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物に臭化水素酸10mlを加え6時間加熱還流した。溶媒を留去し、表題化合物の粗製物を得た。

収量 240mg (1.0mmol)

## 工程3 t-ブチル(2-クロロエチル)カルバマートの合成

2-クロロエチルアミン塩酸塩28.7 g (249 mmol) をジクロロメタン300 ml に溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート41 g (192 mmol)、トリエチルアミン80 ml (576 mmol) を加え一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 41 g (229 mmol) 収率 92%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 3.41 (2H, dt), 3.59 (2H, t), 4.95 (1H, br)

## 工程4 t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマートトリフルオロ酢酸塩の合成

1-アミノ-5-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩240 mg (1.0 mmol) をDMF 10 ml に溶解し、t-ブチル(2-クロロエチル)カルバマート197 mg (1.16 mmol)、炭酸カリウム382 mg (2.76 mmol) ヨウ化カリウム71 mg (0.45 mmol) を加え、70°Cで3日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をオクタデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し目的のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 34 mg (0.082 mmol) 収率 9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 3.66 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 7.26 (1H, d), 7.44 (2H, br), 7.58 (1H, t), 7.90 (1H, d)

## 工程5 4-(1-ピロリジルカルボニル)安息香酸の合成

テレフタル酸モノメチルエステルクロリド29.0 g (0.146 mol)、ピロリジン14.2 g (200 mmol)、トリエチルアミン21.0 g (208 mmol) をジクロロメタン350 ml 中で反応させ、常法により処理し4-(1-ピロリ



ジルカルボニル) 安息香酸メチルエステルを得た。このエステル体 29.0 g を水酸化ナトリウム 12.0 g と水 70 ml、メタノール 70 ml、テトラヒドロフラン 70 ml の混合溶媒中で加水分解し、反応終了後溶媒を留去した。1 N 塩酸を加えジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し、表題化合物を得た。

収量 23.7 g (108 mmol)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO -d<sub>6</sub>) δ 1.75-1.90 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.99 (2H, d), 13.14 (1H, br)

工程 6 [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩 34 mg (0.082 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 1 ml、ジオキサン 1 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 5 ml に溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸 25 mg (0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 21 mg (0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15 mg (0.11 mmol)、トリエチルアミン 0.03 ml (0.22 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 27 mg (0.052 mmol) 収率 64%

MS (ESI, m/z) 405 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.95 (4H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.78 (2H, dt), 4.33 (2H, t), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.88 (1H, t), 9.02 (2H, br)

実施例2 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-  
4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミ  
ドの合成

アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール5.25g (50mmol)をテト  
ラヒドロフラン400mlに溶解し、炭酸ナトリウム106g (1mol)、p  
ートルエンスルホンクロライド11.44g (60mmol)を加え3日間撹拌  
した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いて  
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 13.0g (50mmol) 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.30 (6H, s), 4.31 (1H, t),  
7.27 (2H, d), 7.72 (2H, d)

工程2 N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(3-メトキシベンジル)-  
4-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド13.0  
g (50mmol)をDMF40mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム2.01  
g (50mmol)を加えた。10分間撹拌後、3-メトキシベンジルプロマイ  
ド9.18g (46mmol)を加え、2時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒と  
し常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ーで精製し表題化合物を得た。

収量 17.8g (45mmol) 収率 99%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.22 (6H, s), 3.70 (3H, s),  
4.37 (1H, t), 4.43 (2H, s), 6.67-6.71 (1H, m), 6.76 (2H, dd), 7.16 (1H,  
t), 7.28 (2H, d), 7.72 (2H, d)

工程3 7-メトキシイソキノリンの合成

N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 17.8 g (45 mmol) をジオキサン 250 ml、6 規定塩酸 70 ml に溶解し 5 時間加熱還流した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 6.6 g (41 mmol) 収率 91%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.94 (3H, s), 7.20 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.16 (1H, d)

#### 工程 4 1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩の合成

7-メトキシイソキノリン 5.6 g (35.2 mmol) をキシレン 200 ml 溶解させ、N,N,N',N' テトラメチレンジアミン 26.6 ml (176 mmol)、ナトリウムアミド 7.28 g (186 mmol) を加え 140°C で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物に臭化水素酸 50 ml を加え 140°C で一晩攪拌した。溶媒を留去し、表題化合物の粗製物を得た。

収量 10 g

#### 工程 5 t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマートの合成

1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩 6.18 g (19.2 mmol) を DMF 75 ml に溶解し、t-ブチル (2-クロロエチル) カルバマート 5.15 g (28.8 mmol)、炭酸カリウム 13.2 g (96.0 mmol) ヨウ化テトラブチルアンモニウム 7.0 g (19.2 mmol) を加え、70°C で 3 日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.5 g (11.6 mmol) 収率 60%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.57 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 6.97 (1H, d),

7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, br), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, d)

工程6 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート800mg (2.67mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン10mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mlに溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸644mg (2.91mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩557mg (2.91mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール393mg (2.91mmol)、トリエチルアミン0.744ml (5.34mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 1.1g (2.12mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 405 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.93 (4H, m), 3.36-3.60 (4H, m), 3.75 (2H, dt), 4.31 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.92 (3H, d), 8.02 (1H, d), 8.90 (3H, br)

実施例3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(N,Nジメチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-ジメチルカルバモイル安息香酸の合成

50%ジメチルアミン水溶液30mlにテレフタル酸モノメチルエステルクロライド5g (25.2mmol)をジオキサン20mlに溶かして氷冷下加えた。30分攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄後、塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出、飽和食

塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量 2.58 g (13.4 mmol) 収率 53%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.85 (3H, br), 2.95 (3H, br), 7.50 (2H, d), 7.97 (2H, d)

工程2 t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート 327 mg (1.08 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 5 ml に溶解し、4-(N,Nジメチルカルバモイル)安息香酸 224 mg (1.13 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 221 mg (1.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 161 mg (1.13 mmol)、トリエチルアミン 0.472 ml (3.39 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.264 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 379 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.88 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.75 (2H, dt), 4.31 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.92 (3H, d), 8.02 (1H, d), 8.84-8.98 (3H, m)

実施例4 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成  
工程1 4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸エチルの合成

4-ヒドロキシビペリジンを経t-ブチルジカルボネートを用いて常法によりt-ブトキシカルボニル化して得た1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロ

キシビペリジン1.76 g (9.3 mmol)と、4-ヒドロキシ安息香酸エチル1.7 g (10.2 mmol)、トリフェニルホスフィン2.44 g (9.3 mmol)をテトラヒドロフラン40 mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル1.62 g (9.3 mmol)を室温に加え一晩撹拌した。酢酸エチルを抽溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.57 g (4.5 mmol) 収率 44%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m), 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程2 4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸の合成

(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸エチル847 mg (2.43 mmol)をエタノール50 mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液を5 mlを加え3日間室温で撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 697 mg (2.2 mmol) 収率 92%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

工程3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸エチルの合成

tert-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート648 mg (2.15 mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5

ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をDMF10mlに溶解させ、4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸752mg (2.36mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩451mg (2.36mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール319mg (2.36mmol)、トリエチルアミン0.99ml (7.08mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を4規定塩化水素のジオキサン溶液2ml、ジオキサン1mlに溶解したものを室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 220mg (0.347mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 407 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 3.71 (2H, dt), 4.28 (2H, t), 7.07 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.86 (2H, d), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.50-8.71 (2H, m), 8.97 (3H, br)

実施例5 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩120mg (0.231mmol)をエタノール10mlに溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩142mg (1.15mmol)、トリエチルアミン0.322ml (2.31mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 99mg (0.147mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 448 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.77 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.46-3.60 (2H, m), 3.68-3.86 (4H, m), 7.08 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.87 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.01 (1H, br), 8.56-8.72 (2H, m), 8.99 (3H, br), 9.15 (1H, br)

実施例 6 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-

4-(N,Nジメチルアミジノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(N,N-ジメチルアミジノ)安息香酸 エチルエステルの合成

4-エトキシカルボンイミドイル安息香酸 エチルエステル 塩酸塩 1 g (3.9 mmol) をエタノール 3 ml、50%ジメチルアミン水溶液 10 ml 中で一晩攪拌した後溶媒を留去し、4 規定塩化水素を含むジオキサン 10 ml、エタノール 1 ml を加え室温で 5 日間攪拌した後溶媒を留去、1 規定水酸化ナトリウムを加えジクロロメタンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 671 mg (3.05 mmol) 収率 78%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, t), 2.95 (6H, s), 4.30 (1H, br), 4.40 (2H, q), 7.40 (2H, d), 8.10 (2H, d)

工程 2 4-(N,N-ジメチルアミジノ)安息香酸 塩酸塩の合成

4-(N,N-ジメチルアミジノ)安息香酸 エチルエステルを 6 N 塩酸で 6 時間加熱環流した後、溶媒を留去し表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO -d<sub>6</sub>) δ 2.95 (3H, s), 3.25 (3H, s), 7.75 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.25 (1H, br), 9.50 (1H, br)

工程 3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4

-(N,Nジメチルアミジノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カル



バマート1.0 g (3.32 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5 ml、ジオキサン5 mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 mlに溶解し、4-(N,Nジメチルアミノ)安息香酸一塩酸塩757 mg (3.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩634 mg (3.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール449 mg (3.32 mmol)、トリエチルアミン0.555 ml (3.99 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 350 mg (0.579 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 378 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.96 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.78 (2H, dt), 4.32 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.66 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (2H, d), 9.03 (4H, br), 9.37 (1H, br)

実施例7 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]安息香酸 塩酸塩の合成

4-シアノ安息香酸15.2 g (103 mmol)を4規定塩化水素を含む酢酸エチル溶液200 ml、エタノール50 mlの溶液に加え5日間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた固体に酢酸エチル100 mlを加え30分攪拌した後、固体を濾取した。得られた固体をエタノール100 mlを溶媒としてピロリジン15.0 g (211 mmol)およびトリエチルアミン10.0 g (98.8 mmol)と2日間反応させた。溶媒を留去後6規定塩酸40 mlを加え85℃で4時間反応させた。溶媒を留去後1規定塩酸50 mlを加え30分攪拌した後、固体を濾取し、さらに氷水20 mlで洗浄した。減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量 7.67 g (30.1 mmol) 収率 29.2%

MS(ESI, m/z) 479(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.18 (1H, bs), 9.45 (1H, bs), 13.41 (1H, bs)

工程2 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート 470 mg (1.56 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]安息香酸一塩酸塩 396 mg (1.56 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 297 mg (1.56 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 210 mg (1.56 mmol)、トリエチルアミン 0.433 ml (3.11 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。

実施例1 工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 280 mg (0.444 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 404 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80-1.96 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.77 (2H, dt), 4.34 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.60 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (2H, d), 8.88 (1H, br), 9.08 (3H, br), 9.37 (1H, br),

実施例8 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン]カルボアミド ニトリフルオロ酢酸

## 塩の合成

## 工程1 1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルの合成

4-クロロピリジン塩酸塩4.0 g (26.6 mmol)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル4.2 g (26.6 mmol)、トリエチルアミン7.4 ml (53.2 mmol)をキシレン100 ml中130°Cで24時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 2.95 g (12.6 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 235 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t), 1.71-1.85 (2H, m), 2.00 (2H, d), 2.05-2.60 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.81 (2H, d), 4.20 (2H, q), 6.66 (2H, d), 8.26 (2H, d)

## 工程2 1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 塩酸塩の合成

1-(4-ピリジル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチル2.95 g (12.6 mmol)をジオキサン100 ml中攪拌し、1規定塩酸50 mlを加え、95°Cで20時間攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を得た。

収量 3.21 g (11.5 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 207 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.54 (2H, t), 1.90 (2H, d), 2.60-2.70 (1H, m), 3.30 (2H, t), 4.10 (2H, d), 7.19 (2H, d), 8.20 (2H, d)

## 工程3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン]カルボアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート470 mg (1.56 mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5 ml、ジオキサン5 mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留

去して得られた粗製物をDMF 10 mlに溶解し、1-(4-ピリジル)-4-  
 ピペリジンカルボン酸321 mg (1.56 mmol)、1-(3-ジメチルアミ  
 ノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩297 mg (1.56 mmol)、  
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール210 mg (1.56 mmol)、トリエチル  
 アミン0.433 ml (3.11 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1  
 工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 230 mg (0.371 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 392 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46-1.67 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.56-2.65 (2H, m),  
 3.17-3.33 (2H, m), 3.58 (2H, dt), 4.07-4.30 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.21  
 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.59 (2H, dd), 8.21 (2H, d), 8.25 (1H, t), 9.00 (2  
 H, br)

実施例9 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-  
 4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸  
 塩の合成

工程1 4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチルの合成

4-(プロモメチル)安息香酸メチル2.29 g (10 mmol)にトリエチル  
 ホスファイト6.64 g (40 mmol)を加え、150℃で19時間攪拌した。  
 反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 2.6 g (9 mmol) 収率 90%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, t), 3.20 (2H, d), 4.02 (4H, dq), 7.39 (2H,  
 d), 8.00 (2H, d)

工程2 4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]安息香酸 塩酸塩の合成

4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチル4.80 g (16.8 mmol)  
 をテトラヒドロフラン100 mlに溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム620

mg (15.5 mmol) を加え、30分攪拌後室温に戻して30分攪拌した。ピリジン-4-アルデヒド1.38 g (12.9 mmol) を加え20時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をメタノール30 ml に溶解させ10%パラジウム-炭素300 mg を加え水素存在下20時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られた残留物を濃塩酸30 ml に溶解させ40℃で一晩攪拌した。溶媒を留去することにより表題化合物の粗製物を得た。

収量 2.7 g (11.9 mmol) 収率 92%

工程3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ベンズアミド・三トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート420 mg (1.39 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5 ml、ジオキサン5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]安息香酸316 mg (1.39 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩266 mg (1.39 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール188 mg (1.39 mmol)、トリエチルアミン0.29 ml (2.09 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 260 mg (0.406 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 413 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.04 (2H, dd), 3.15 (2H, dd), 3.72 (2H, dt), 4.29 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.76 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.72 (2H, d), 8.75 (1H, dd),

9.02 (2H, br)

実施例10 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]  
-4-ベンゾイルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート890mg(2.94mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン15mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mlに溶解し、4-ベンゾイル安息香酸666mg(2.94mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩563mg(2.94mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール398mg(2.94mmol)、トリエチルアミン0.62ml(4.42mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 650mg(1.23mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 412 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.77 (2H, dt), 4.34 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.57 (2H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 8.98 (2H, br), 9.02 (1H, t)

実施例11 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]  
-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 t-ブチル[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カルバマートの合成

1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩4.0g(12.7mmol)をDMF50mlに溶解し、t-ブチル(3-クロロプロピル)カルバマ

ート4.42 g (18.6 mmol)、炭酸カリウム8.76 g (63.5 mmol) ヨ  
ウ化テトラブチルアンモニウム4.69 g (12.7 mmol) を加え、70°Cで3  
日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。  
続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.1 g (6.65 mmol) 収率 54%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 1.93-2.10 (2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 4.21  
(2H, t), 6.97 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, br), 7.59 (1H, d), 7.77  
(1H, d)

工程2 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]-  
4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成  
t-ブチル[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カ  
ルバマート650 mg (2.06 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5  
ml、ジオキサン5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留  
去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-(1-ピロリジンカルボ  
ニル)安息香酸500 mg (2.26 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロ  
ピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩432 mg (2.26 mmol)、1-  
ヒドロキシベンゾトリアゾール305 mg (2.26 mmol)、トリエチルアミ  
ン0.86 ml (6.18 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と  
同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 400 mg (0.752 mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 419 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75-1.93 (4H, m), 2.03-2.26 (2H, m), 3.35 (2H, dt),  
3.42-3.55 (4H, m), 4.22 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.58 (2H,  
d), 7.63 (1H, dd), 7.89 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.68 (1H, t),  
8.92 (2H, br)

実施例 12 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]  
-4-(N,Nジメチルカルバモイル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の  
合成

t-ブチル[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カルバマート 378 mg (1.20 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸 254 mg (1.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 251 mg (1.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 118 mg (1.32 mmol)、トリエチルアミン 0.50 ml (3.60 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 180 mg (0.356 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 393 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04-2.16 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.51 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.92 (2H, br)

実施例 13 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]  
-4-(4-ビベリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成  
t-ブチル[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カルバマート 720 mg (2.28 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を DMF 10 ml に溶解させ、4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ビベリジルオキシ)安息香酸 805 mg (2.51 mmol)、1-(3



ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩 47.9 mg (2.51 mmol)、1ーヒドロキシベンゾトリアゾール 33.9 mg (2.51 mmol)、トリエチルアミン 0.95 ml (6.84 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を4規定塩化水素のジオキサン溶液 2 ml、ジオキサン 1 mlに溶解したものを室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 890 mg (1.67 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 421 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.83-1.99 (2H, m), 2.00-2.17 (4H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 3.46 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 4.70-4.78 (1H, m), 7.05 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.83 (2H, d), 7.92 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.46 (1H, t), 8.50-8.69 (2H, m), 8.99 (2H, br)

実施例14 Nー[3ー(1ーアミノイソキノリンー7ーイルオキシ)プロピル]ー4ー(1ーアセトイミドイルー4ーピベリジルオキシ)ベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

Nー[3ー(1ーアミノイソキノリンー7ーイルオキシ)プロピル]ー4ー(4ーピベリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 580 mg (1.09 mmol)をエタノール 10 mlに溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩 500 mg (4.07 mmol)、トリエチルアミン 2 ml (14.3 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 630 mg (1.09 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 462 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-1.90 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.22-3.43 (4H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.74-4.88 (1H, m),

7.04(2H, d), 7.22 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.85 (2H, d),  
7.93 (1 H, d), 8.02 (1H, br), 8.46 (1H, t), 9.04 (2H, br), 9.19 (2H, br)

実施例 15 (4R) - 5 - (1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ) - 4  
- [4 - (1-ピロリジンカルボニル) ベンゾイルアミノ] ペンタン酸ベンジル  
ートリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 (4R) - 4 - tブトキシカルボニルアミノ - 5 - クロロ - ペンタン酸  
ベンジルの合成

N-tブトキシカルボニル-D-グルタミン酸-γ-ベンジルエステル 25.0  
g (74.2 mmol) を N-メチルモルフォリン 8.15 ml (74.2 mmol)、  
テトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル 7.05 ml  
(74.2 mmol) を加え 20 分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除  
去し、濾液に氷 5 g、水素化ホウ素ナトリウム 2.81 g (74.2 mmol) を氷  
冷下加え 30 分間攪拌した。ここに 1 規定塩酸を 20 ml 加え室温で 1 時間攪拌  
した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗  
製物をトリエチルアミン 20.6 ml (148 mmol)、ジクロロメタン 100  
ml に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロライド 12.7 g (111 mmol) を  
加え 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られ  
た粗製物を DMF 250 ml に溶解し、塩化リチウム 15.5 g (371 mmol)  
を加え 50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗  
製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を  
得た。

収量 14.6 g (42.8 mmol) 収率 58%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (9H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 2.44 (2H, dd), 3.52-3.69  
(2H, m), 3.91 (1H, br), 4.72 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.28-7.36 (5H, m)

工程 2 (4R) - 5 - (1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ) - 4 - t

## ブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジルの合成

1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩8.81g (27 mmol) をDMF 120 ml に溶解し、(4R)-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-5-クロロ-ペンタン酸ベンジル14.0g (41 mmol)、炭酸カリウム11.2g (81.0 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム9.96g (27 mmol) を加え、70℃で3日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 12.0g (25.8 mmol) 収率 94%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ1.43 (9H, s), 1.83-1.99 (2H, m), 2.50 (2H, dd), 3.88-4.18 (3H, m), 5.10 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.24-7.37 (6H, m), 7.46 (1H, br), 7.60 (1H, d), 7.80 (1H, d)

工程3 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸ベンジルートリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル750mg (1.61 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン15mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10mlに溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸356mg (1.61 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩308mg (1.61 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール218mg (1.61 mmol)、トリエチルアミン0.34ml (2.42 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 670mg (1.16 mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 567 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.71-2.04 (6H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.33 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 4.10-4.30 (2H, m), 4.37-4.52 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.29-7.39 (5H, m), 7.56 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.01 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.92 (2H, br)

実施例 16 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸ベンジル トリフルオロ酢酸塩 670 mg (1.16 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し 40℃ で 1 時間攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 450 mg (0.763 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 567 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-2.15 (6H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 3.35 (2H, dd), 3.47 (2H, dd), 4.12-4.38 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.01 (1H, dd), 8.54 (1H, d), 8.95 (2H, br)

実施例 17 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸エチル トリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 800 mg (1.72 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、

4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸312mg (1.41mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩270mg (1.41mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール191mg (1.41mmol)、トリエチルアミン0.34ml (2.11mmol)を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をエタノール20ml、濃硫酸0.5mlに溶解し3時間加熱還流した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 320mg (0.518mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 505 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (3H, t), 1.77-1.80 (4H, m), 1.81-2.00 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.34 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 4.04 (2H, dd), 4.12-4.30 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.91 (3H, d), 8.01 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.90 (2H, br)

実施例18 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(N,Nジメチルアミジノ)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル900mg (1.94mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mlに溶解し、4-(N,Nジメチルアミジノ)安息香酸363mg (1.59mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩304mg (1.59mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール215mg (1.59mmol)、トリエチルアミン0.33ml (2.39mmol)を加え室温で一晩撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を

濃塩酸 10 ml に溶解し、50℃で1時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.502 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 450 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.84-2.15 (2H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.14-4.28 (2H, m), 4.36-4.52 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.70 (2H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.07 (2H, dd), 8.70 (1H, d), 9.04 (2H, br), 9.38 (1H, br)

実施例19 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸  
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 590 mg (1.27 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]安息香酸 237 mg (1.04 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 199 mg (1.04 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 144 mg (1.04 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.57 mmol) を加え室温で一晩攪拌したジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を濃塩酸 10 ml に溶解し、50℃で1時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 190 mg (0.267 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 485 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.82-1.96 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.12-2.29 (2H,

m), 3.06 (2H, dd), 3.19 (2H, dd), 4.10-4.19 (1H, m), 4.23-4.31 (1H, m),  
4.33-4.48 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.62 (1H,  
d), 7.81 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.90 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.44 (1H, d),  
8.78 (2H, d), 9.06 (2H, br)

実施例 20 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-  
-[ (1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン) カルボアミド] ペンタン酸ベン  
ジル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-*t*-ブトキ  
シカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 1.06 g (1.87 mmol) を 4 規定塩  
化水素のジオキサン溶液 10 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1  
時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、  
1-(4-ピリジル)-4-ピペリジンカルボン酸 386 mg (1.87 mmol)、  
1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 358  
mg (1.87 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 253 mg (1.87  
mmol)、トリエチルアミン 0.39 ml (2.81 mmol) を加え室温で一晩  
攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 630 mg (0.807 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 554 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48-1.66 (2H, m), 1.71-1.81 (3H, m), 1.82-2.09 (1H, m),  
1.90-2.00 (1H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 4.02-4.25 (4H,  
m), 5.09 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60 (2H,  
d), 7.91 (1H, br), 7.99 (1H, d), 8.05 (1H, br), 8.22 (2H, d), 9.07 (2H,  
br)

実施例 21 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-  
-[ (1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン) カルボアミド] ペンタン酸ニト

## リフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[(1-(4-ピリジル)-4-ピペリジン)カルボアミド]ペンタン酸ベンジル ニトリフルオロ酢酸塩 610 mg (0.780 mmol) を濃塩酸 5 ml に溶解し 40 °C で 1 時間攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 630 mg (0.807 mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 554 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.44-2.04 (6H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.96-4.28 (5H, m), 7.19 (1H, d), 7.21 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.60 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.00 (2H, d), 8.21 (2H, d), 9.00 (2H, br)

実施例 2 2 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-  
-[4-(ベンゾイル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸 ートリフルオロ酢酸塩  
の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 940 mg (1.66 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、4-ベンゾイル安息香酸 375 mg (1.66 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 317 mg (1.66 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 224 mg (1.66 mmol)、トリエチルアミン 0.35 ml (2.49 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 280 mg (0.469 mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 484 (MH<sup>+</sup>)



H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93-2.17 (2H, m), 2.34-2.46 (2H, m), 4.16-4.30 (2H, m),  
4.41-4.52 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.64 (1H,  
dd), 7.73 (1H, dd), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (2H, d),  
8.03 (1H, dd), 8.67 (1H, d), 8.89 (2H, br)

実施例 23 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-ピロリジンカルボニル)  
ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオ  
ン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸の合成

3-ヒドロキシ安息香酸 30.0 g (217 mmol) を酢酸 200 ml に溶解  
し、一塩化ヨウ素 53.0 g (326 mmol) を室温で加えた。45℃で15時  
間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を1%チオ硫酸ナトリウム水溶液 500  
ml で2回、水 500 ml で2回洗浄し、80℃で減圧乾固させることで、表題  
化合物を得た。

収量 17.2 g (65.2 mmol) 収率 30%

MS (FAB, m/z) 265 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

工程 2 4-ヨード-3-メトキシ安息香酸メチルの合成

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 14.9 g (56.4 mmol) を DMF  
200 ml に溶解し、ヨウ化メチル 17.5 ml (282 mmol)、炭酸カリウ  
ム 39 g (282 mmol) を加え、50℃で3時間攪拌した。酢酸エチルを抽  
出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 16.3 g (55.8 mmol) 収率 99%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.35 (1H, dd), 7.43 (1H, d),  
7.84 (1H, d)

## 工程3 4-ヨード-3-メトキシベンジルアルコールの合成

4-ヨード-3-メトキシ安息香酸メチル1.5 g (5.14 mmol) をエタノール20 ml に溶解し、1規定水酸化ナトリウム10 ml を加え、室温で一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をTHF 20 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン1.43 ml (10.3 mmol)、クロロギ酸エチル0.54 ml (5.65 mmol) を加え1時間撹拌した。沈殿物を濾過後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム380 mg (10.3 mmol) を加え一晩撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 930 mg (3.52 mmol) 収率 69%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ3.87 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.70 (1H, d)

## 工程4 N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(4-ヨード-3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

4-ヨード-3-メトキシベンジルアルコール11.3 g (42.8 mmol) をジクロロメタン250 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン11.9 ml (85.6 mmol)、メタンサルホンクロライド7.32 g (64.2 mmol) を加え2時間撹拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

N-(2,2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド13.0 g (50 mmol) をTHF150 ml に溶解し、室温で水素化ナトリウム2.01 g (50 mmol) を加えた。10分間撹拌後、上記で得られた粗製物を加え、2時間撹拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 20.5 g (39.6 mmol) 収率 92%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.23 (6H, s), 3.76 (3H, s), 4.35 (1H, t), 4.41 (2H, s), 6.53 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.73 (2H, d)

#### 工程5 6-ヨード-7-メトキシイソキノリンの合成

N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(4-ヨード-3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 20.5 g (39.6 mmol) をジオキサン 240 ml、6 規定塩酸 70 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を DMF 100 ml、t-ブチルアルコール 100 ml に溶解し t-ブトキシカリウム 2.54 g (22.6 mmol) を加え 40 °C で 3 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 7.1 g (24.9 mmol) 収率 63%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.46 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.12 (1H, s)

#### 工程6 1-クロロ-6-ヨード-7-メトキシイソキノリンの合成

6-ヨード-7-メトキシイソキノリン 7.1 g (24.9 mmol) を酢酸 40 ml、30% 過酸化水素水 120 ml 加え、90 °C で 5 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオキシ塩化リン 20 ml に溶解し 100 °C で 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.82 g (8.86 mmol) 収率 36%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05 (3H, s), 7.42 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.34 (1H, s)

#### 工程7 ベンジルー(6-ヨード-7-メトキシイソキノリン-1-イル)アミ

# ンの合成

1-クロロ-6-ヨード-7-メトキシイソキノリン2.82 g (8.86 mmol) をベンジルアミン15 ml 加え140℃で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.8 g (7.18 mmol) 収率 81%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96 (3H, s), 4.82 (2H, d), 5.18 (1H, br), 6.85 (2H, d), 7.30-7.49 (6H, m), 7.96 (1H, d), 8.21 (1H, s)

## 工程8 t-ブチル [2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ) エチル] カルバマート トリフルオロ酢酸塩の合成

ベンジル- (6-ヨード-7-メトキシイソキノリン-1-イル) アミン2.8 g (7.18 mmol) を酢酸4 ml、臭化水素酸20 mlに溶解し、140℃で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をDMF 50 mlに溶解し、t-ブチル (2-クロロエチル) カルバマート2.57 g (14.4 mmol)、炭酸カリウム4.95 g (35.9 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム2.65 g (7.18 mmol) を加え、70℃で2日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 600 mg (1.10 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 430 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (9H, s), 3.64 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 7.06 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.03 (2H, br)

## 工程9 2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ) イソキノリン-6-イル] アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル] カルバマート ートリフルオロ酢酸塩 600 mg (1.10 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、2-アセトアミドアクリル酸メチル 315 mg (2.20 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 234 mg (0.77 mmol)、トリエチルアミン 0.46 ml (3.30 mmol) を加え 100°C で4時間攪拌した。溶媒を留去後、実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.18 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 445 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (9H, s), 1.99 (3H, s), 3.40 (2H, dt), 3.74 (3H, s), 4.18 (2H, t), 7.10-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.92 (2H, br), 9.60 (1H, br)

工程10 2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ートリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ートリフルオロ酢酸塩 100 mg (0.18 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸 40 mg (0.18 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 34 mg (0.18 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 24 mg (0.18 mmol)、トリエチルアミン 0.04 ml (0.27 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 30 mg (0.046 mmol) 収率 25%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.78-1.94 (4H, m), 2.00 (3H, s), 3.28-3.55 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.36 (2H, t), 7.29 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.04-8.15 (1H, m), 8.20 (2H, br), 8.80 (2H, br), 9.81 (1H, br)

工程11 3- [1-アミノ-7- (2- (4- (1-ピロリジンカルボニル) ベンゾイルアミノ) エトキシ) イソキノリン-6-イル] -2-オキソプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3- [1-アミノ-7- (2- (4- (1-ピロリジンカルボニル) ベンゾイルアミノ) エトキシ) イソキノリン-6-イル] アクリル酸メチル トリフルオロ酢酸塩 30 mg (0.046 mmol) を6規定塩酸に溶解し80℃で4時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 5 mg (0.008 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 491 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72-1.94 (4H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 3.66 (2H, dt), 4.36 (2H, t), 6.90 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.04 (1H, br), 8.81 (2H, br),

実施例24 N- [2- (1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ) エチル] -4-グアニジノベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2- (1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ) エチル] カルバマート 1.0 g (3.31 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml、ジオキサン 10 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-グアニジノ安息香酸 712 mg (3.31 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカ

ルボジイミド塩酸塩 632 mg (3.31 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 447 mg (3.31 mmol)、トリエチルアミン 0.92 ml (6.62 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 230 mg (0.389 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 365 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.88 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.64-7.80 (4H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.97 (2H, br)

実施例 25 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(グアニジノ)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸 トリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-*t*-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 1.0 g (2.15 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml、ジオキサン 10 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、4-グアニジノ安息香酸 462 mg (2.15 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 410 mg (2.15 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 290 mg (2.15 mmol)、トリエチルアミン 0.60 ml (4.30 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を濃塩酸 5 ml に溶解し、50℃で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.150 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 484 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.83-2.17 (2H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 4.11-4.32 (2H, m), 4.37-4.54 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.64-7.80 (5H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.02 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 9.00 (2H, br)

実施例 26 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 t-ブチル[2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマートの合成

ベンジル-(6-ヨード-7-メトキシイソキノリン-1-イル)アミン 10.4 g (26.7 mmol) を酢酸 8 ml、臭化水素酸 40 ml に溶解し、140℃で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を DMF 50 ml に溶解し、t-ブチル(2-ブプロエチル)カルバマート 14.6 g (65.2 mmol)、炭酸カリウム 4.95 g (163 mmol) を加え、70℃で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 5.6 g (13.1 mmol) 収率 45%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 6.84 (1H, d), 7.12-7.18 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, d)

工程 2 2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート 8.0 g (18.7 mmol) を DMF 40 ml に溶解し、2-アセトアミドアクリル酸メチル 5.3 g (47 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 4.0 g (13 mmol)、トリエチルアミン 7.8 ml (56



mmol)、酢酸バリウム460mg(1.87mmol)を加え100℃で6時間攪拌した。溶媒を留去後、4規定塩化水素のジオキサン溶液20ml、ジオキサン20mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、ジクロロメタン、1規定塩酸にて分液して得られた水相を凍結乾燥し、得られた粗製物を実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 1.7g(2.97mmol) 収率 16%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.00 (3H, s), 3.34-3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.35-4.42 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.18 (2H, br), 9.19 (2H, br), 9.88 (1H, br)

工程3 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩947mg(1.66mmol)をDMF10mlに溶解させ、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸585mg(1.82mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩342mg(1.82mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール245mg(1.82mmol)、トリエチルアミン0.69ml(4.98mmol)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を4規定塩化水素のジオキサン溶液10ml、ジオキサン10mlに溶解したものを室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をエタノール10mlに溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩1.0g(8.13mmol)、トリエチルアミン1ml(6.66mmol)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を6規定塩酸10mlに溶解し、80℃で4時間攪拌した。実施例1工程4と同様の

操作に従って表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.446 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 534 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.88 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.64 (4H, m), 3.66-3.83 (2H, m), 4.26-4.39 (2H, m), 4.71-4.84 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.06 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.97 (1H, br), 8.61 (2H, br), 8.64 (1H, br), 8.91 (2H, br), 9.16 (1H, br)

実施例 27 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-  
-ピペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-  
オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノ  
リン-6-イル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 937 mg  
(1.65 mmol) を DMF 10 ml に溶解させ、1-(4-ピリジル)-4-  
ピペリジンカルボン酸 474 mg (1.95 mmol)、2-クロロ-1,3-ジ  
メチルイミダゾリニウムクロライド 452 mg (2.67 mmol)、トリエチ  
ルアミン 1.21 ml (8.06 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工  
程 4 と同様の操作に従って精製物を得た後、6 規定塩酸 20 ml に溶解し、80  
°C で 4 時間攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 436 mg (0.618 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 478 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52-1.70 (2H, m), 1.80-1.92 (3H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 3.14-3.32 (2H, m), 3.49-3.62 (2H, m), 4.06-4.31 (4H, m), 6.86 (1H, s), 7.13-7.21 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.94 (1H, br), 8.18-8.25 (3H, m), 8.62 (1H, s), 8.93 (2H, br)

実施例28 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ビリジル)-4-  
-ビペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル  
酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]  
アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)  
エチル]カルバマート2.0g(14.6mmol)をDMF30mlに溶解し、ア  
クリル酸エチル2.5ml(23.3mmol)、トリエチルアミン3.2ml(23.3  
mmol)、酢酸パラジウム65mg(0.29mmol)を加え100℃で4時  
間攪拌した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、  
続いて4規定塩化水素のジオキサン溶液10ml、ジオキサン10mlに溶解  
したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を実施例  
1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 65.0mg(1.23mmol) 収率 26%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (3H, s), 4.20-4.36 (4H, m), 4.48-4.56 (2H, m),  
6.88 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.24 (1H, br),  
8.33 (2H, br), 8.44 (1H, br), 9.24 (2H, br)

工程2 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ビリジル)-4-ビ  
ペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸  
ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]ア  
クリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩65.0mg(1.23mmol)をDMF  
5mlに溶解させ、1-(4-ビリジル)-4-ビペリジンカルボン酸291m  
g(1.23mmol)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロラ  
イド202mg(1.23mmol)、トリエチルアミン0.52ml(3.65mmol)

o 1) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を、50℃で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 570mg (0.826mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 462 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46-1.69 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.44-3.67 (2H, m), 4.16-4.36 (4H, m), 6.80 (1H, d), 7.17 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.21 (2H, d), 8.26 (1H, t), 8.37 (1H, s), 9.12 (2H, br)

実施例29 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 (化合物(i)) 及び 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 (化合物(ii)) の合成

3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩 570mg (0.826mmol) を1規定塩酸5mlに溶解し、Pd-C 500mgを加え、水素存在下、一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 収量 190mg (0.275mmol)、収率 33%

MS (ESI, m/z) 464 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51-1.68 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 4.14-4.26 (4H, m), 7.15

(1H, d), 7.18 (2H, d), 7.56 (1H, d), 8.18-8.25 (3H, m), 8.93 (2H, br)  
3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ビリジル)-4-ビペリジン)  
カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸メチル  
ニトリフルオロ酢酸塩 収量 100mg (0.141mmol)、収率 17%  
MS (ESI, m/z) 478 (MH<sup>+</sup>)  
H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48-1.68 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.57-2.61 (1H,  
m), 2.72 (2H, t), 3.04 (2H, t), 3.17-3.28 (2H, m), 3.51-3.59 (2H, m),  
3.59 (3H, s), 7.15 (1H, d), 7.19 (2H, d), 7.56 (1H, d), 7.77 (1H, s),  
7.91 (1H, t), 8.17-8.26 (3H, m), 8.88 (2H, br)

### 実施例30 活性化血液凝固第X因子阻害活性の測定

評価化合物の水溶液10μlにpH8.4に調製した100mMトリス-塩酸緩衝液130μlを加え、次いでヒト活性化血液凝固第X因子(Enzyme Research社製)をpH8.4トリス-塩酸緩衝液で0.5ユニット/mlに調製した溶液10μlを加え、室温で10分間インキュベートした。次いで、N-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル-グリシル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド塩酸塩((株)ヘプチド研究所 製)をpH8.4トリス-塩酸緩衝液で0.8mMに調製した溶液50μlを加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりにpH8.4に調製したトリス-塩酸緩衝液10μlを加えたものをコントロールとした。吸光度の測定はMICROPLATE READER Model 3550-UV (BIO RAD)を用い、405nmの波長で15秒間隔で16分間測定した。評価化合物無添加の時の活性化血液凝固第X因子の活性(初速度)を50%阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め(pIC<sub>50</sub>と略す)、活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。代表的な化合物の活性化血液凝固第X因子阻害活性を下記表-1に示す。

### 実施例 3 1 トロンビン阻害活性の測定

評価化合物の水溶液  $10\ \mu\text{l}$  に pH 8.4 に調製した  $100\ \text{mM}$  トリス-塩酸緩衝液  $130\ \mu\text{l}$  を加え、次いでヒトのトロンビン (SIGMA 社製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で  $2\ \text{ユニット}/\text{ml}$  に調製した溶液  $10\ \mu\text{l}$  を加え、室温で  $10$  分間インキュベートした。次いで、D-フェニルアラニル-L-ピペコリル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド二塩酸塩 (第一化学薬品、S-2238) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で  $0.4\ \text{mM}$  に調製した溶液  $50\ \mu\text{l}$  を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製したトリス-塩酸緩衝液  $10\ \mu\text{l}$  を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550-UV (BIO RAD) を用い、 $405\ \text{nm}$  の波長で  $15$  秒間隔で  $16$  分間測定した。評価化合物無添加の時のトロンビンの活性 (初速度) を  $50\%$  阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め ( $\text{pIC}_{50}$  と略す)、トロンビン阻害活性の指標とした。代表的な化合物のトロンビン阻害活性を下記表-1 に示す。

### 実施例 3 2 抗血液凝固活性の測定

抗血液凝固活性はプロトロンビン時間 (PT) 測定法を用いて決定した。PT 測定は以下に示す通りに行った。すなわち、健常人より採血を行い、 $3.8\%$  クエン酸三ナトリウム水溶液を  $10$  分の  $1$  容量加え、遠心操作により血漿を分離した。血漿  $45\ \mu\text{l}$  に評価化合物を含む DMSO 溶液  $5\ \mu\text{l}$  を加え、室温で  $2$  分間インキュベートした。その血漿溶液を含む試験管を Sysmex CA-3000 全自動血液凝固測定装置 (東亜医用電子社) に設置後、 $37^\circ\text{C}$  で  $3$  分間インキュベートし、Sysmex PT II (東亜医用電子社、ウサギ脳組織トロンボプラスチン、 $13.2\ \text{mM}$  塩化カルシウム)  $100\ \mu\text{l}$  を加えた。PT は同装置により自動測定した。評価化合物の溶液の代わりに DMSO  $5\ \mu\text{l}$  を加えたものをコントロールとし、コントロールの PT を  $2$  倍に延長する評価化合物濃度の負の対数値を求め ( $\text{PT}2$  と略す)、

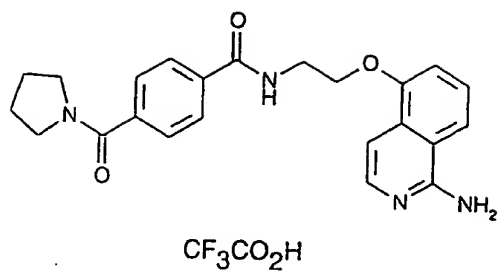
抗血液凝固活性の指標とした。

表-1

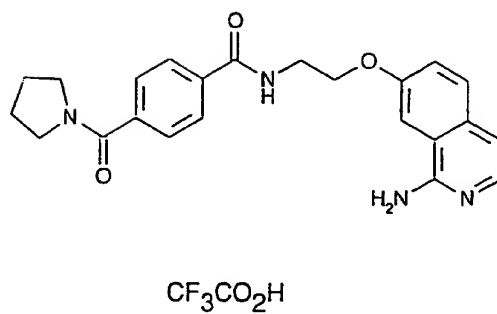
	活性化血液凝固 第X因子阻害活 性 (pIC <sub>50</sub> )	トロンビン阻害 活性 (pIC <sub>50</sub> )	抗血液凝固 活性 (PT2)
実施例2の化合物	6.6	3.6	5.5
実施例16の化合物	7.1	<3.0	5.6
実施例17の化合物	6.6	3.5	—
実施例21の化合物	6.8	3.5	—
実施例23の化合物	7.6	4.8	5.6
実施例25の化合物	6.4	3.1	—
実施例26の化合物	6.7	<3.3	6.2
実施例27の化合物	6.6	<3.3	6.2

これらの結果より本発明のアミノイソキノリン誘導体は、活性化血液凝固第X因子に特異的な高い阻害活性を示すことがわかる。

次に、実施例で合成した本発明化合物の構造式を示す。

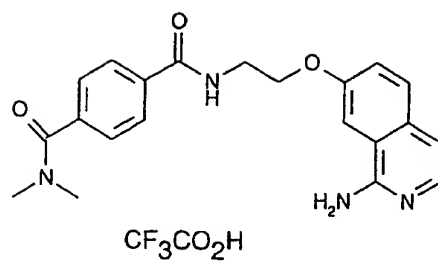


実施例 1 の化合物

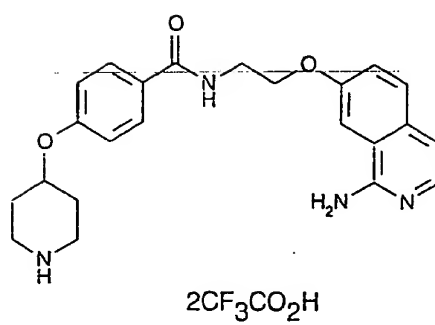


実施例 2 の化合物

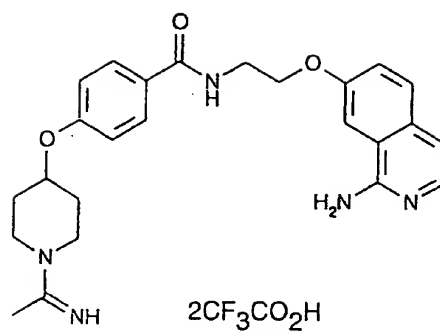




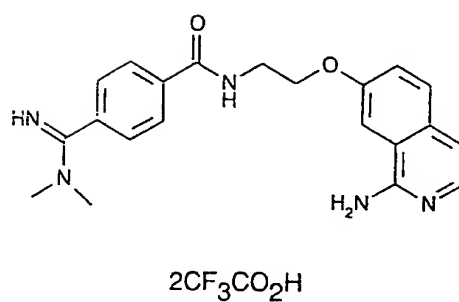
実施例 3 の化合物



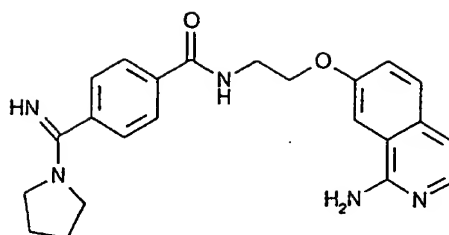
実施例 4 の化合物



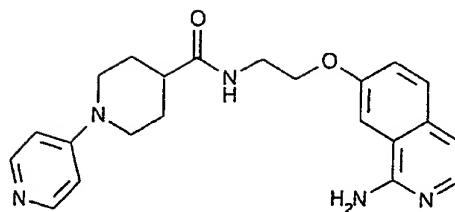
実施例 5 の化合物



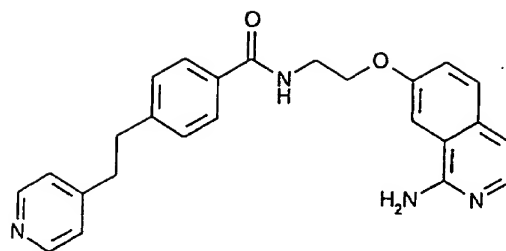
実施例 6 の化合物

2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

実施例 7の化合物

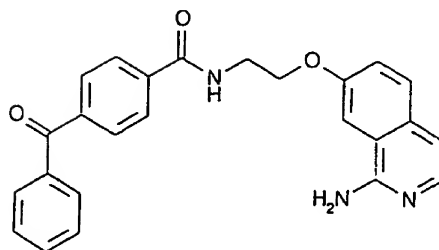
2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

実施例 8の化合物



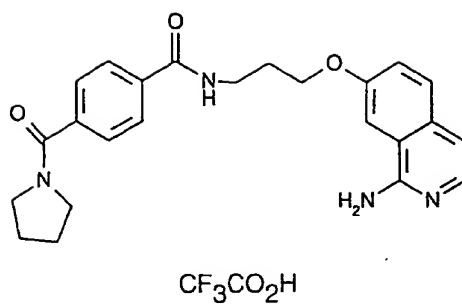
$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

実施例 9 の化合物

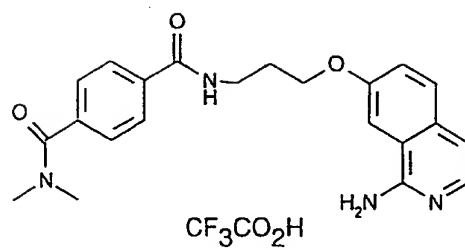


$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

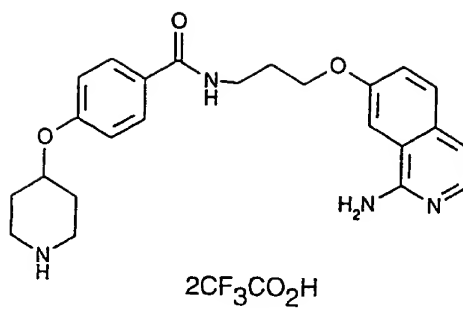
実施例 10 の化合物



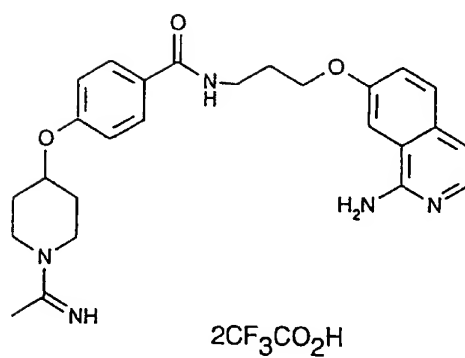
実施例 11 の化合物



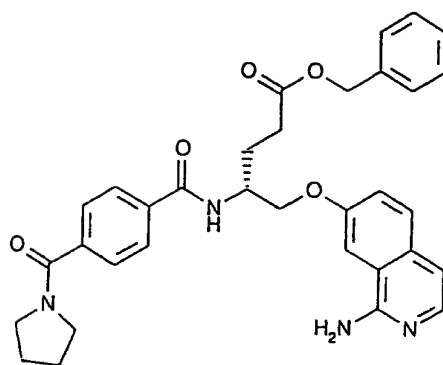
実施例 12 の化合物



実施例 13 の化合物

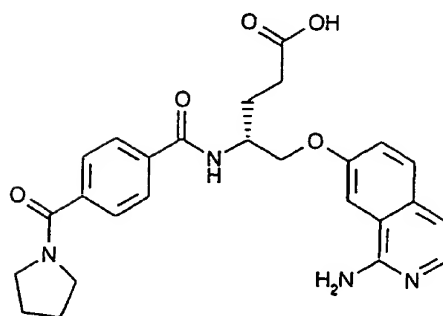


実施例 14 の化合物



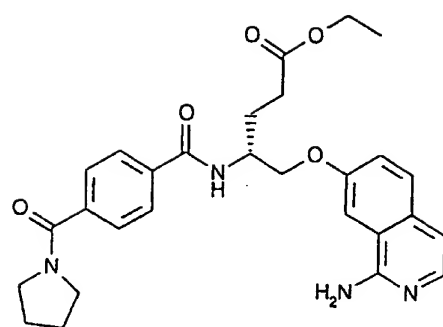
CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

実施例 15 の化合物



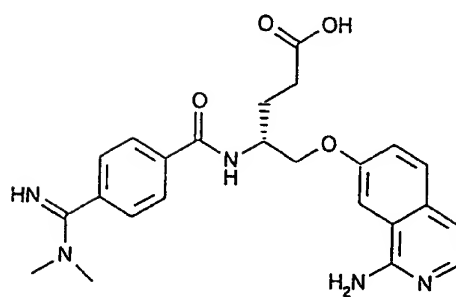
CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

実施例 16 の化合物



$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

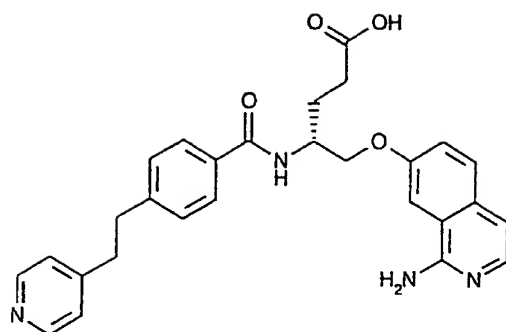
実施例 17 の化合物



$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

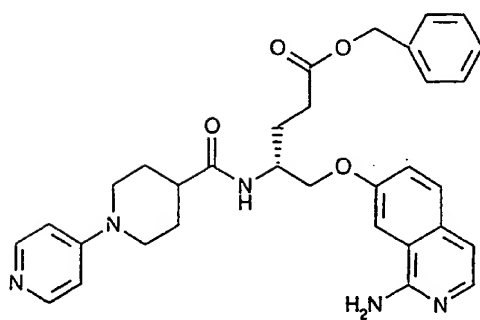
実施例 18 の化合物





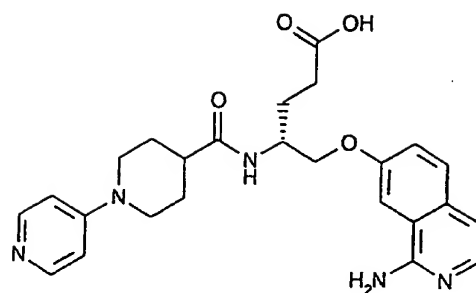
2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

実施例 19 の化合物

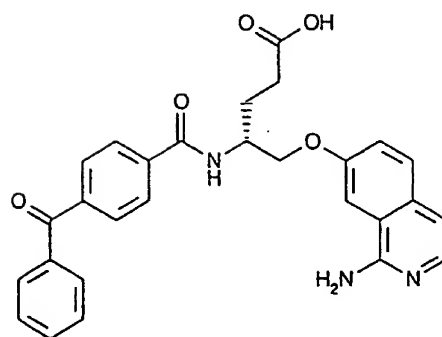


2CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

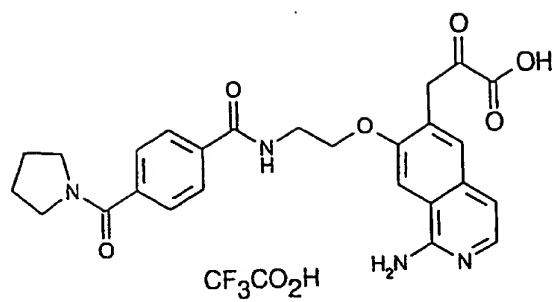
実施例 20 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

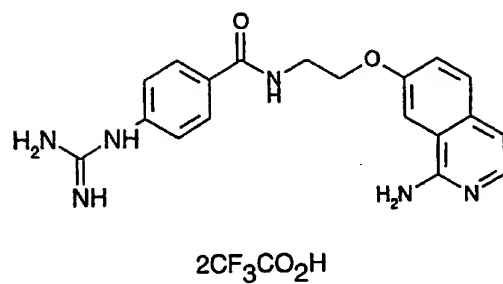
実施例 21 の化合物

 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

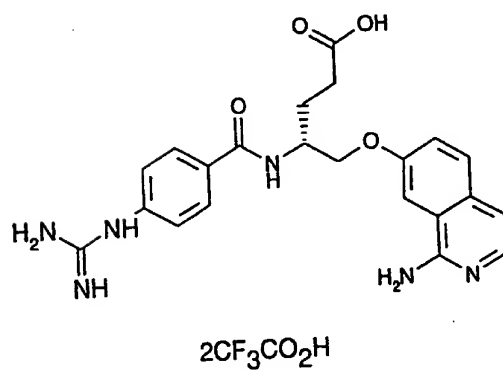
実施例 22 の化合物



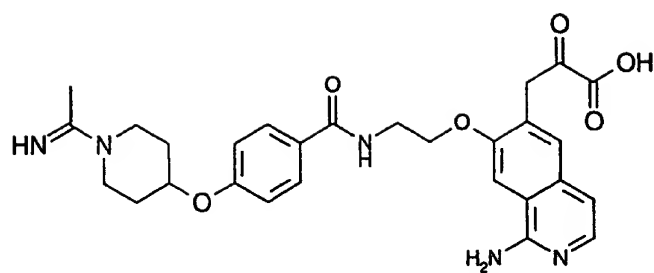
実施例 23 の化合物



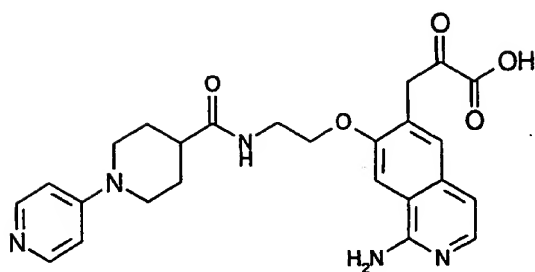
実施例 24 の化合物



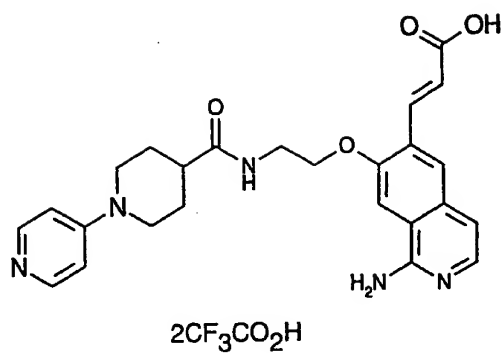
実施例 25 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

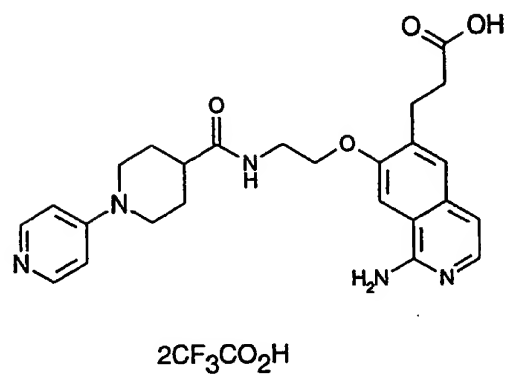
実施例 26 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

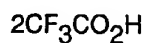
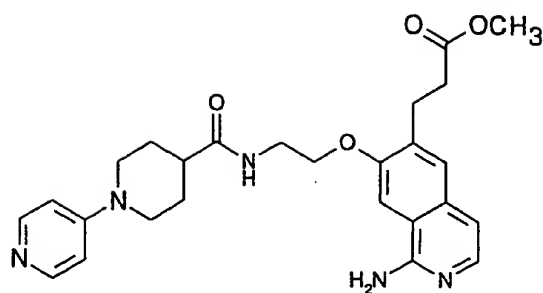
実施例 27 の化合物



実施例 28 の化合物



実施例 29 の化合物 (i)

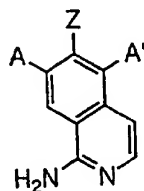


#### 実施例 29 の化合物 (ii)

本発明化合物又はその塩を有効成分とする抗凝固剤は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。従って、本発明化合物は脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTR）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などの予防・治療剤として利用できる。

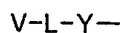
## 請求の範囲

1. 下記一般式(1)で表されるアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



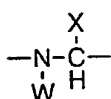
(1)

[一般式(1)中、Aは下式(2)の有機基を示し、A'は水素原子を示すか、または、A'は下式(2)の有機基を示し、Aは水素原子を示す。

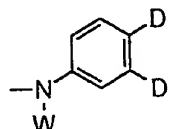


(2)

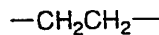
(式(2)中、Lは下式(3)から(6)のいずれかの有機基を示す。



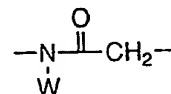
(3)



(4)



(5)



(6)

(式(3)、(4)、(6)中、Wは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数5～12のアラルキル基もしくは炭素数2～4のカルボキシアルキルスルホニル基を示し、式(4)中、D又はD'のいずれか一方が式(2)中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示す。

式(3)中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換

基としてはカルボキシル基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数7～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、炭素数6～8のピペリジルアルキル基、炭素数7～11のイミノアルキルピペリジルアルキル基、炭素数8～15のアルコキシカルボニルピペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～5のアルキル基があげられる。また式(3)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基を示す。)

Lが式(3)から(5)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基、置換基を有していてもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ピペリジんカルボニル、フェニルアセチル、ピリジンカルボニル、チオフェンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基を示す。Lが式(6)の有機基の場合、Vは置換基を有してもよい炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(3)～(6)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数4～7のトリアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6の



アリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ピペリジルオキシ基、炭素数6～9のアシルピペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルピペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルピペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ピペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルピペラジンカルボニル基、ピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルピペラジンスルホニル基、炭素数6～9のピペリジアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジアルキル基、炭素数6～9のピペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルピペリジデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数3～5のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基または炭素数3～5のジアルキルグアニジノ基が挙げられる。)

(Yは下式(7)～(13)のいずれかを示す。)

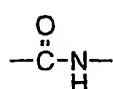


(7)

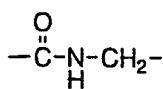
(8)

(9)

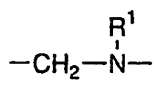
(10)



(11)



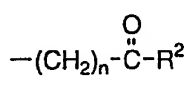
(12)



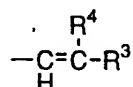
(13)

式(7)、(8)中、 $n$ は1または2の整数を示し、式(13)中、 $\text{R}^1$ は水素原子、炭素数2~7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3~8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3~7のヒドロキシカルボニルアルケニル基を示す。)

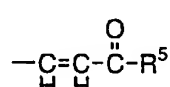
Zは水素原子、炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン基、アミノ基または下式(14)~(19)のいずれかを示す。



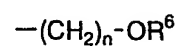
(14)



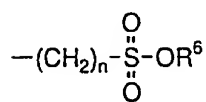
(15)



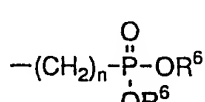
(16)



(17)



(18)



(19)

(式(14)、(17)~(19)中、 $n$ は0~3の整数を示し、式(14)中、 $\text{R}^2$ は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシル基、炭素数5~12のアラルキル基を示す。式(15)中、 $\text{R}^3$ は、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシル基、炭素数5~12のアラルキル基を示し、 $\text{R}^4$ は、水素原子、炭素数2~7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭

素数2～7のアルキルカルボニルアミノ基を示す。式(16)中、 $R^5$ は、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、炭素数5～12のアラルキル基を示す。(17)～(19)中、 $R^6$ は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す。)

2. 一般式(1)中、Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または式(14)、(15)のいずれかを示し、式(14)中、nが1または2の整数を示し、 $R^2$ が、ヒドロキシル基、カルボキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基又は炭素数5～12のアラルキル基を示す請求項1記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
3. 一般式(1)中、Vが置換基を有する場合の置換基が、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、ジメチルカルバモイル基、N,N-ジメチルアミノ基、1-ピロリジンカルボニル基、2-(4-ピリジル)エチル基、4-イミノ(ピロリジン-1-イル)基、ベンゾイル基、もしくは4-ピリジル基のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
4. 一般式(1)中、Wが、水素原子、メチル基もしくはベンジル基のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
5. 一般式(1)中、Xが置換基を有する場合の置換基が、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホンオキシ基、ブタンスルホンオキシ基、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ基、4-ピペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ピロ

リジロキシ基、イソプロピル基、3-インドール基もしくはヨウ素原子のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 一般式(1)中、Zが、水素原子、ヨウ素原子、メチル基もしくは2-カルボキシル-2-オキソエチル基のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. 一般式(1)中、Zが、水素原子、式(14)で表される基(式中、 $R^2$ が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基である)、又、式(15)で表される基(式中、 $R^3$ が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基であり、 $R^4$ が水素原子である)、

Aが式(2)で表される基、 $A'$ が水素原子、

Vが、置換基を有していてもよいベンゾイル、置換基を有していてもよいペリジンカルボニル、又は置換基を有していてもよいピリジンカルボニル、

Lが式(3)又は(5)で表される基(式中、Wが、水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、Xが、水素原子、炭素数2~3のカルボキシアルキル基、又は炭素数3~10のアルコキシカルボニルアルキル基である。)、

Yが式(7)で表される基、

である請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

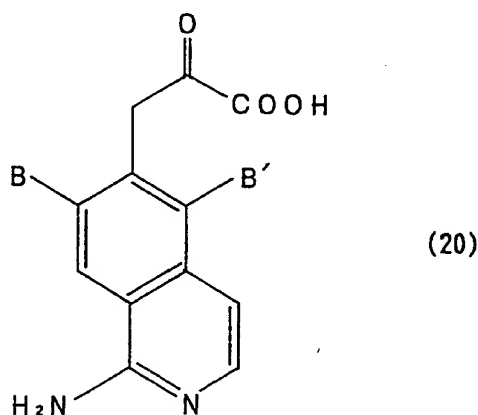
8. 一般式(1)中、Zが、水素原子又は式(14)で表される基(式中、 $R^2$ が、カルボキシル基である)である請求項7記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 一般式(1)中、Lが式(3)で表される基(式中、Wが水素原子で、Xが水素原子、カルボキシエチル基又はエトキシカルボニルエチル基である。)であ

る請求項 7 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10. 一般式 (1) 中、Z が、水素原子又は式 (14) で表される基 (式中、 $R^2$  が、カルボキシル基である) で、L が式 (3) で表される基 (式中、W が水素原子で、X が水素原子、カルボキシエチル基又はエトキシカルボニルエチル基である。) である請求項 7 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

11. 下記一般式 (20) で表され、かつ活性化血液凝固第 X 因子に対する阻害効果を有するアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



[式中、B 又は B' のいずれか一方が油溶性有機基を表し、残りの基が水素原子を表す。]

12. 油溶性有機基が、請求項 1 記載の式 (2) で表される請求項 7 記載のアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。

13. 請求項 1、11 又は 12 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

14. 請求項 2～10 のいずれか 1 項記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

15. 請求項 1、11 又は 12 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有

効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

16. 請求項 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01309

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-80569, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 22 March, 1994 (22. 03. 94) & WO, 94/5290, A1	1-16
A	JP, 61-172861, A (Merrell Dow Pharmaceutical Inc.), 4 August, 1986 (04. 08. 86) & US, 4584379, A & EP, 189818, A	1-16
PA	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N.V.), 29 October, 1998 (29. 10. 98) (Family: none)	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 June, 1999 (21. 06. 99)Date of mailing of the international search report  
29 June, 1999 (29. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-80569, A (旭化成工業株式会社), 22. 3月. 1994 (22. 03. 94) &WO, 94/5290, A1	1-16
A	J P, 61-172861, A (メレルダウファーマスーティカル ズ インコーポレーテッド), 4. 8月. 1986 (04. 08. 86) &US, 4584379, A &EP, 189818, A	1-16
PA	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N. V.), 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) (ファミリーなし)	1-16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21. 06. 99		国際調査報告の発送日 29.06.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 紹 英 印 4 P 8 2 1 7 電話番号 03-3581-1101 内線 3491